



TITLE:

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)分離症例の臨床的解析

AUTHOR(S):

竹沢, 豊; 大竹, 伸明; 岡村, 桂吾; 柴田, 康博; 中野, 勝也; 山中, 英寿

CITATION:

竹沢, 豊 ...[et al]. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)分離症例の臨床的解析. 泌尿器科紀要 1994, 40(11): 999-1003

ISSUE DATE:

1994-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115394>

RIGHT:

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 分離症例の臨床的解析

利根中央病院泌尿器科 (院長: 山路達雄)

竹 沢 豊*, 大 竹 伸 明

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英寿教授)

岡村 桂吾, 柴田 康博, 中野 勝也, 山中 英寿

CLINICAL ANALYSIS OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) INFECTION

Yutaka Takezawa and Nobuaki Ohtake

From the Department of Urology, Tone Chuo Hospital

Keigo Okamura Yasuhiro Shibata, Katsuya Nakano,
and Hidetoshi Yamanaka

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

In 14 patients from which methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was isolated at the Department of Urology, Tone Chuo Hospital between June, 1992 and October, 1993, the site of infection, background of patients, and drug resistance were analyzed.

The 14 patients consisted of 11 males and 3 females between 45 and 85 years old with a mean of 71.6 years. The site from which MRSA was isolated was urine in 11, wound in 2, nasal cavity in 1, pharynx in 1, and renal fistula in 1 (detected at 2 or more sites in 2). The underlying condition was prostate hyperplasia in 2, prostate cancer in 4 (after radical prostatectomy in 1, complicated by bladder stone in 1), bladder tumor in 3, (during bladder instillation of BCG in 1), perirenal abscess in 2, renal pelvic tumor in 1, neurogenic bladder in 1, and after Boari's operation in 1. Urethral catheterization had been performed in 3. A fever of 38°C or above was noted in 3. Mixed infection was observed in 10, and was caused by *Escherichia coli* in 2, *Proteus mirabilis* in 1, *Candida* in 1, *Klebsiella* in 2, *Pseudomonas aeruginosa* in 2, and *Serratia* in 2. Four patients has previously been administered antibiotics, which were third generation cepheims in 3 and penicillin in 1. The drug sensitivity was 100% for vancomycin (VCM), 30% for imipenam (IMP), 31% for minomycin (MINO), 31% for amikacin (AMK), and 7% for fosfomycin (FOM). As for chemotherapy, VCM+FOM+sulbactam/cefoperazone were administered to 6, and ceftazidime+MINO were administered to 1. Concerning surgery, transurethral resection of prostate (TUR-P) was made in 2, transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt) in 1, washing of the wound with Isodine and dressing with formgauze in 2, and transurethral lithotripsy in 1. Five patients who showed no urinary symptoms were observed without treatments. MRSA disappeared in 12 but persisted in 2 untreated patients.

In conclusion, 1) few patients with urinary tract infection by MRSA showed severe symptoms, but a patient with complete urinary tract obstruction had a severe clinical course; 2) mixed infection of MRSA and Gram-negative bacteria was observed in many patients; and 3) multiple chemotherapy including VCM was effective for elimination of the bacteria.

(Acta Urol. Jpn. 40: 997-1003, 1994)

Key words: MRSA, Urinary tract infection

* 現: 群馬大学医学部泌尿器科学教室

緒 言

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は近年、呼吸器感染症、敗血症、外科術後感染症などの原因菌として増加傾向にあり社会の注目を集めている。泌尿器科領域でも高頻度で分離されるようになってきている¹⁻⁴⁾。MRSA は多剤耐性であり一旦、発症すると治療が困難となる。また、院内感染菌としての性質も強い。そこでわれわれは利根中央病院泌尿器科における MRSA 分離症例の臨床的解析を行ったので報告する。

対象と方法

1992年6月から1993年10月までの間に利根中央病院泌尿器科において MRSA が検出された14例を対象

として、年齢、性別、分離部位、基礎疾患、先行抗生物質、薬剤耐性等を解析した。

MRSA の同定: 6.5%加ブイオンマンニット培地, OPA ブドウ球菌寒天培地, コアグラセテストで黄色ブドウ球菌を分離, 同定し, Kirby-Bauer 法 (Sensi-Disk, 日本ベクトン・デッキンソン) で oxacillin, methicillin に対して阻止円径がそれぞれ 10 mm 以下, 9 mm 以下の場合 MRSA と判定した¹⁵⁾。

感受性は piperacillin (PI-PC), vancomycin (V-CM), cefotiam (CTM), ceftazidime (CAZ), imipenem/cilastatin (IMP/CS), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) amikasin (AMK), flomoxef (FMOX), minomycin (MINO), norfloxacin (N-FLX), fosfomycin (FOM) についてディスク拡散法 (Sensi-Disk, 日本ベクトン・デッキンソン) で判

Table 1. 患者背景

No.	性	年齢	分離部位	基礎疾患	尿カテーテル	尿道感染	入院前発熱 (38度以上)
1	M	85	咽頭, 尿	BPH	+	+	-
2	F	45	創	腎周囲膿瘍	-	-	+
3	F	45	尿, 鼻腔	ボアリ手術後	-	-	-
4	M	64	創	腎盂腫瘍	-	-	-
5	F	84	尿	膀胱腫瘍	-	+	-
6	M	86	尿	前立腺癌 (膀胱結石)	-	+	-
7	M	81	尿	BPH	+	-	-
8	M	71	尿	前立腺全摘後	-	+	-
9	M	63	腎瘻	腎盂破裂	-	-	+
10	M	75	尿	膀胱腫瘍	-	+	-
11	M	78	尿	前立腺癌	+	+	+
12	M	73	尿	前立腺癌	-	+	-
13	M	81	尿	神経因性膀胱	-	+	-
14	M	60	尿	膀胱腫瘍 (BCG 膀胱注)	-	+	-

Table 2. 治療と転帰

No	他の分離菌	先行抗生剤	感受性	化学治療	外科治療	転帰
1	大腸菌	-	VCM, IMP, MINO	-	TUR-P	残存
2	プロテウス	SBT/CPZ, ISP	VCM, IMP	VCM + FOM + SBT/CPZ	創洗浄, ホルムガーゼ	消失
3	カンジダ	CMX	VCM, IMP, MINO, AMK	-	-	消失
4	-	SBT/CPZ	VCM	-	創洗浄, ホルムガーゼ	消失
5	クレブシェラ	-	VCM	VCM + FOM + SBT/CPZ	TUR-Bt	消失
6	緑膿菌	-	VCM, AMK, IMP, FOM	VCM + FOM + SBT/CPZ	結石摘出	消失
7	クレブシェラ	-	VCM	VCM + FOM + SBT/CPZ	TUR-P	消失
8	セラチア	-	VCM, MINO, AMK	-	-	消失
9	セラチア	-	VCM	VCM + FOM + SBT/CPZ	-	消失
10	大腸菌	-	VCM	-	-	消失
11	緑膿菌	PIPC	VCM, MINO, AMK	CAZ, MINO	-	消失
12	-	-	VCM	-	-	消失
13	-	-	VCM	-	-	残存
14	-	-	VCM	VCM + FOM + SBT/CPZ	-	消失

定した。

結 果

対象患者の概要を Table 1, 2 に示す。14例中, 男 11例, 女 3例であった。年齢は45歳から85歳で平均 71.6歳であった。分離部位は尿11株, 創部2株, 鼻腔 1株, 咽頭1株, 腎嚢1株であった。(2例は複数部位より検出) 基礎疾患は前立腺肥大症2例, 前立腺癌 4例(1例前立腺全摘後, 1例膀胱結石を合併), 膀胱腫瘍3例(1例 BCG 膀胱注入中), 腎周囲膿瘍2

例, 腎盂腫瘍1例, 神経因性膀胱1例, ポアリ氏手術後1例であった。尿道カテーテルは3例に留置されていた。3例に38度以上の発熱を認めた。混合感染は10例に認められ大腸菌2例, プロテウス1例, カンジダ 1例, クレブシエラ2例, 緑膿菌2例, セラチア2例であった。先行抗生剤は4例に投与されており第3世代セフェム3例, ペニシリン系1例であった。

薬剤感受性を Table 3 に示す。感受性は VCM 100%, IMP/CS 31%, MINO 31%, AMK 31%, FOM 7%であった。

Table 3. 薬 剤 感 受 性

No.	PI-PC	VCM	CTM	CAZ	IPM/CS	SBT/CPZ	AMK	FMOX	MINO	NFLX	FOM
1	R	S	R	R	S	R	R	R	S	R	R
2	R	S	R	R	S	R	R	R	R	R	R
3	R	S	R	R	S	R	S	R	S	R	R
4	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
5	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
6	R	S	R	R	S	R	S	R	R	R	S
7	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
8	R	S	R	R	R	R	S	R	S	R	R
9	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
10	R	S	R	R	R	R	S	R	S	R	R
11	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
12	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
13	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
14	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
		14 (100%)			4 (31%)		4 (31%)		4 (31%)		1 (7%)

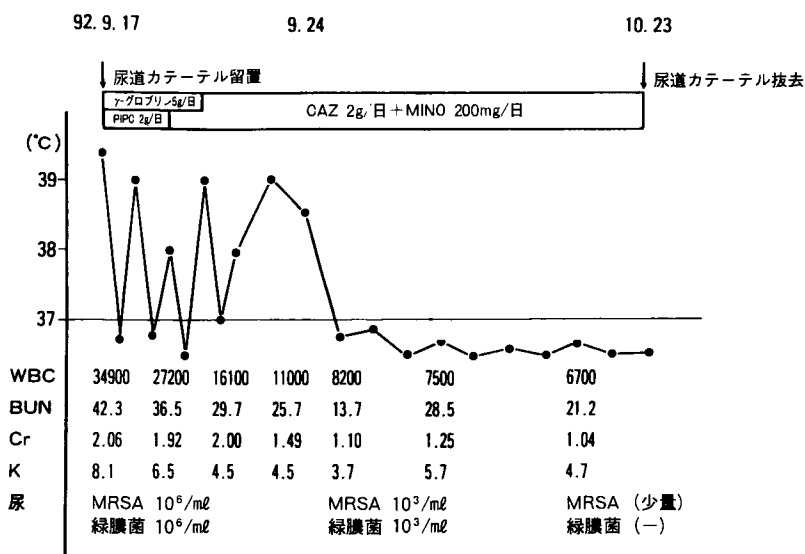


Fig. 1. 症例 11: 臨床経過

化学療法として VCM+FOM+SBT/CPZ を 6 例に CAZ+MINO を 1 例に投与した。外科的治療として TUR-P を 2 例, TUR-Bt を 1 例, イソジンによる創洗浄とホルムガーゼ処置を 2 例, 経尿道膀胱結石摘出術を 1 例に行った。尿路症状をとまなわない 5 例は無処置にて経過を観察した。12 例で MRSA は消失した。MRSA が残存した 2 例は他院転出のためその後の転帰が確認できなかった。重篤な症状をきたした 1 例 (症例 11) の臨床経過を Fig. 1 に示す。78 歳, 男性。前立腺癌 (stage D2) で 1992 年 6 月 24 日より LH-RH アナログを開始した。尿閉状態であり尿道内留置ステント (Bard) を留置し, 外来で管理していた。平成 4 年 9 月 17 日より排尿困難と 39 度台の発熱が出現し翌日当科を受診した。白血球増多症, 高カリウム血症, BUN, クレアチニン, CRP の上昇を認めた。X 線検査で尿道内ステントの膀胱内逸脱を認めた。尿路閉塞による urosepsis, 急性腎不全と診断し直ちに尿道ステントを留置するとともに PI-PC と γ グロブリンを投与した。尿培養では MRSA と緑膿菌を検出した。感受性検査から CAZ, MINO を投与した。急性腎不全であることよりアミノ配糖体, VCM の投与は避けた。第 8 病日には解熱し第 30 病日には MRSA は少数となり, 緑膿菌は消失した。その後 MRSA も消失した。

考 察

近年, MRSA による感染症とその流行が臨床問題となっている。泌尿器科領域においても分離率が増加し, MRSA による創感染, 尿路感染症, 腸炎などが報告されている¹⁻⁴⁾。

MRSA 感染の蔓延の背景には医療技術の進歩により延命率が向上した一方で免疫能低下宿主 (compromized host) が増加したと第 3 世代セフェム剤の使用の増大があげられる⁵⁾。自験例でも 14 例中 8 例が担癌患者であり残りの 6 例も尿路の閉塞を伴うなど全身あるいは局所感染防御能の低下が予想された。

MRSA の耐性機序は β -ラクタム抗生剤に親和性の低い penicillin binding protein 2' (PBP2') の誘導であるとされている⁶⁾。PBP2' は *mecA* 遺伝子に支配されており⁷⁾ β -ラクタム抗生剤との接触により発現するとされている⁸⁾。第 2 世代, 第 3 世代セフェム剤の使用量増加は PBP2' を誘導し高度耐性株の選択をもたらしたと考えられる。

MRSA 感染に緑膿菌を代表とするグラム陰性桿菌の混合感染が多いことがしばしば報告されている^{9,10)}。自験例でも 14 例中 10 例にグラム陰性桿菌との混合感染

を認めた。VCM は MRSA に 100% の感受性を示したが混合感染したグラム陰性桿菌に対する感受性は低かった。したがって MRSA 感染を VCM だけで治療した場合, 今度は逆に VCM に感受性の低いグラム陰性桿菌が選択される危険性がある。MRSA 感染に化学療法を行う場合 VCM とともにグラム陰性桿菌に感受性を有する第 3 世代抗生剤との併用が重要であるとする。われわれは 6 例の症例に林ら¹¹⁾ の提唱する MRSA に対する最強療法に準じて治療した。すべての症例で 1 週間以内に MRSA および混合感染したグラム陰性桿菌の消失をみた。

一般に MRSA 尿路感染は臨床問題とならないことが多いとされている¹²⁾。自験例でも 14 例中 3 例のみに 38 度以上の発熱を認めただけであった。また化学療法を行わず経過を観察していた 5 例中 3 例で残尿の消失とともに MRSA も消失した。MRSA 尿路感染者は他の免疫能低下宿主への感染源としてあるいは自身が大きな外科的侵襲を受ける場合などに問題となりうる。状況に応じて VCM を使い積極的に除菌することが必要であると考え。また症例 11 のように尿路の完全閉塞となる場合きわめて重症となるので注意が必要である。

MRSA 感染は院内感染の性質が強いとされている¹⁻⁵⁾。しかし自験例 14 例中 9 例がすでに入院前に MRSA を保有していた。より詳しい患者背景の検討が必要であるが一般家庭, 職場への MRSA の蔓延が予想される。

MRSA 感染防止に際しその予防が重要であることはいうまでもない^{13,14)}。当院でも, 院内感染マニュアルを作成するとともに, 各診療科, 看護部, 薬剤部, 検査部, 事務からの代表者からなる院内感染症委員会を定期的に行い, 外来, 病棟での感染状況の把握, 職員の教育, 院内環境の整備等に取り組んでいる。患者の隔離, ペダル式消毒器を院内各所に配置してウェルパスでの職員の手消毒を徹底し, 患者に対しては流水と石鹸による手洗いを励行するなどして徐々にではあるが効果を上げている。

結 語

- 1) MRSA による尿路感染で重篤な症状をきたした例は少なかった。しかし尿路完全閉塞をきたした 1 例では重篤な症状を呈した。
- 2) グラム陰性桿菌との混合感染が多かった。
- 3) VCM を中心とした多剤併用療法は除菌に有効であった。

文 献

- 1) 畠 和宏, 竹中 皇, 宇埜 智, ほか: 尿路感染症分離菌の年次推移—とくに *Staphylococcus aureus* の分離状況と MRSA の現況. 西日泌尿 55: 202-208, 1993
- 2) 高橋伸也, 田中俊仁, 足木淳男: 最近当科で経験したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の臨床的検討. 日泌尿会誌 81: 1480-1486, 1990
- 3) 松本哲朗, 田中正利, 尾形信雄, ほか: 泌尿器科領域におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の臨床的検討. 西日泌尿 52: 1550-1554, 1990
- 4) 奥村昌央, 村石康博, 釣谷晋二, ほか: 当科で経験したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の臨床的検討. 泌尿紀要 39: 1157-1161, 1993
- 5) 山口恵三, 大野 章: MRSA の発生と現代化学療法の反省. 日臨 50: 923-931, 1992
- 6) Utsui Y and Yokota T: Role of an altered penicillin-binding-protein in methicillin and cephem resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 28: 397-403, 1985
- 7) Matsushita M: Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to β -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 167: 975-980, 1986
- 8) 野々口律子: 血液培養から分離されたメチシリン耐性ブドウ球菌について—菌の疫学的特徴と β -ラクタム系薬によるペニシリン結合蛋白-2'の誘導—. Chemotherapy 38: 90-100, 1990
- 9) 林 泉, 桜井雅紀, 一木昌朗, ほか: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* 複数菌感染症に対する Fosfomycin+Sulbactam/Cefoperazone 併用療法の基礎的臨床的検討-1. Jpn J Antibio 47: 29-39, 1994
- 10) 四方田幸恵, 高橋綾子, 倉林良幸, ほか: 群馬大学付属病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離状況—第2報 MRSA 分離検体中の同時分離菌種に対する検討—. Chemotherapy 40: 879-885, 1992
- 11) 林 泉, 石川 周, 谷村 弘: 最近の compromised host の感染症. MEDIC 27: 1-10, 1992
- 12) 猪狩 淳: MRSA 感染症の疫学. 泌尿器外科 5: 369-375, 1992
- 13) 松本哲朗: MRSA—泌尿器科領域における院内感染予防策を中心に. 日泌尿会誌 84: 24-26, 1993
- 14) 小林寛伊: MRSA 感染の予防と病院感染対策. 泌尿器外科 5: 389-394, 1992
- 15) 管野治重: 細菌検査における MRSA の判定基準. 最新医 44: 2510-2514, 1989

(Received on June 8, 1994)

(Accepted on July 29, 1994)